

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04118

研究課題名（和文）PET-NIRS融合イメージングによるアルツハイマー病診断の高度化と脳機能の解明

研究課題名（英文）PET-NIRS fusion imaging for advanced diagnosis of Alzheimer's disease and elucidation of brain function

研究代表者

渡部 浩司（WATABE, Hiroshi）

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：40280820

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳機能の高度診断のため、PETとNIRSの完全同時測定手法を開発し、その検証を[0-15]水 PET検査を用いて行った。また、アルツハイマー病診断薬である複数のタウタンパクPET薬剤の臨床的評価を客観的に示すことができるClinical Usefulness Index (CUI)値を提唱し、その有効性を評価した。また、多施設研究に利用するための、多数のモダリティデータを格納できるデータベースを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳機能を測定するモダリティとしてPETとNIRSはそれぞれ個別にデータ収集されてきた。本研究では、2つのモダリティのデータを完全に同時に収集できることを示した。これにより、これまで同時に求めることができなかった脳の機能を同時に収集可能であり、認知症診断の高精度化と短時間化に資する可能性が高い。また、新たなPET診断薬の開発において、本研究で提唱するCUI値がアミロイド 薬剤だけではなく、タウタンパク薬剤においても応用が可能であり、薬剤開発において重要な指針を与えうる。さらに、本研究の成果は、多施設臨床研究を実施する上において必須のインフラを与えることができ、今後の多施設研究の推進に寄与する。

研究成果の概要（英文）：For advanced diagnosis of brain functions, we developed a completely simultaneous measurement method of PET and NIRS. We validated the developed method using [0-15]water PET studies. We also proposed the Clinical Usefulness Index (CUI) value, which can objectively indicate the clinical evaluation of multiple tau protein PET drugs used for the diagnosis of Alzheimer's disease, and evaluated its effectiveness. In addition, we developed a database that can store a large number of modality data for use in multicenter studies.

研究分野：放射線医工学

キーワード：PET NIRS 画像融合 アルツハイマー病診断 脳血流

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) の原因と考えられているアミロイド やタウ蛋白の脳内沈着を PET により画像化することにより、MRI などで観察される脳萎縮などの解剖学的変化に比べて、極めて早期に AD の診断できることから、近年、PET による AD 画像診断が世界的に注目を集めている。

一方、NIRS は日本発の技術として発展した手法で、神経活動による血中のヘモグロビンの光の吸収の変化を、非侵襲的に、高い時間分解能で測定できる。fMRI の BOLD 信号に類似した信号が得られ、空間分解能が低い、脳深部からの信号は捉えられないという弱点はあるが、測定の自由度が高いという優れた特性を持つ。NIRS をうつ病診断に有用であることが示され、国内での使用例は徐々に多くなりつつあるが、認知症の診断に限れば、まだ報告例は少なく NIRS 単体ではまだ十分な診断能を持っていない。

報告者らは平成 26 年より、基盤研究 B「PET と NIRS の融合による新たな認知症診断法の開発」(課題番号 26293133) の研究課題において、上記 PET と NIRS の利点を活かし、2 つのモダリティからの情報を融合することにより新たな認知症診断法の開発を進めてきた。本研究により、2 つのアミロイド -PET データの高精度な解析法の開発や、多数のアミロイド -PET 薬剤の AD 群の脳内蓄積モデルの構築を行った。また、光学式トラッキング装置を用いた PET と NIRS の同一被検者による同時測定を可能とするシステムを構築し、PET 画像上に NIRS データをマッピングすることに成功した。しかしながら、PET と NIRS 測定の完全同時測定は、既存の NIRS 装置のプロープが PET 撮像時の障害となり、実現できていなかった。また、AD 診断薬として、アミロイド -PET 薬剤よりも、より検出精度が高いと言われているタウタンパク-PET 薬剤が世界的に開発が進められているが、これらの薬剤を総合的に評価した研究がこれまでにない。

2. 研究の目的

本研究では、可搬型の NIRS 装置を導入し、さまざまな条件下で PET と NIRS の完全同時測定を可能とする技術を開発することを目的とした。また、これまで構築したアミロイド -PET 薬剤の脳内蓄積モデルをタウタンパク-PET 薬剤まで拡張し、最適な AD 診断において最適な PET 検査の実現を測ることを目的とする。さらに、今後予想される、さまざまなモダリティによる診断に寄与するため、マルチモダリティのデータを格納するデータベースシステム (MIRA, Molecular Imaging Repository and Analysis) を構築した。

3. 研究の方法

本研究では以下の 3 つの研究を行った。

- (1) PET と NIRS の完全同時測定システムの開発
- (2) さまざまなタウタンパク-PET 薬剤の動態解析を行い、健常者群と AD 患者群を弁別できる能力を自動的に判断する手法の開発
- (3) 複数のモダリティのデータを格納し、異なる研究者により、同時にデータ解析が行えるデータベースシステムの構築

(1) 被検者は、光学式トラッキング用マーカーが頭部に設置されている装具を被り、可搬型 NIRS 用プロープを前頭部に装着した状態で (図 1)、三次元位置測定装置でプロープおよびマーカーの三次元位置を測定する。その後、被検者は頭部にプロープを装着したまま、PET 装置のベッドに移動し、ベッド上でタスクを行いながら、NIRS データと PET データの完全同時収集を行う。PET データと NIRS データの位置合わせは、あらかじめ PET 装置のガントリーに設置した校正用マーカーと頭部のマーカーとの位置関係から PET 画像の位置情報への変換を行うことにより実現する。



図 1. 被検者は光学式トラッキング用マーカ付き装具を被り、可搬型 NIRS 用プローブ (6×2 チャンネル) を装着する

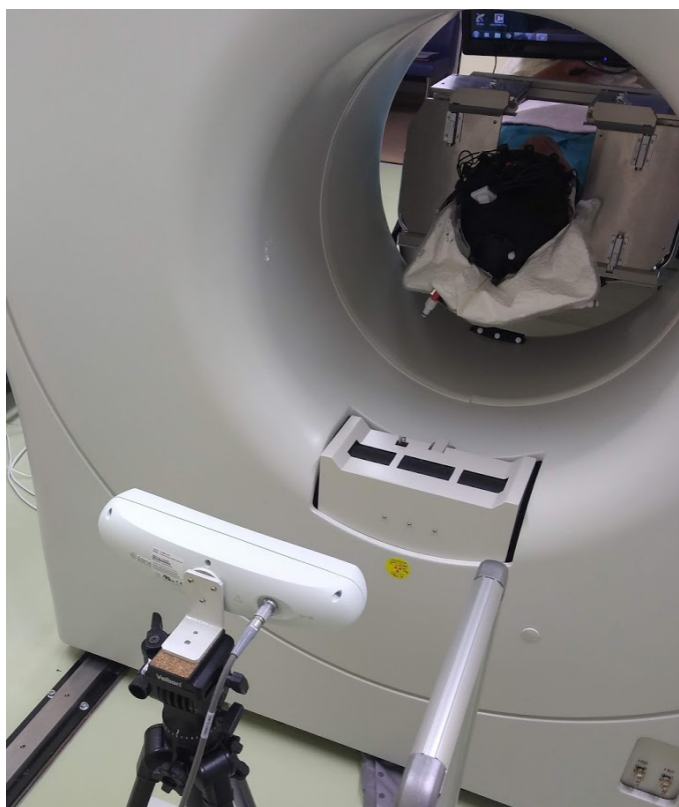


図 2. PET 撮像と NIRS データ収集を同時に実施。被検者は、PET データ収集中、タスクを行う。また、NIRS プローブの位置を光学式トラッキング装置 (Polaris) で測定

本方法の問題として、光学式トラッキング装置が必要であり、あらかじめ、光学式トラッキング装置の座標系と PET 画像との座標系との位置関係をキャリブレーション撮像を行って求めておく必要がある。このため、さまざまな PET 施設で、本検査を実施するための導入障壁が高い。そこで、あらたに、より汎用性が高い PET データと NIRS データの位置合わせ手法を開発した。PET 画像の減弱補正用に収集するトランスミッション画像 (X 線 CT 画像でも代用可能) から NIRS プローブのみを抽出する。この抽出においては、頭骨の CT 値が高いことを利用し、頭骨外のみを抽出する画像処理を施す。また、NIRS プローブの三次元位置情報より、擬似的に NIRS プローブ画像を作成し、これらの 2 つの画像の位置合わせを行う。これにより、光学式トラッキング装置を必要としない PET 画像と NIRS デー

タのフュージョンを実現する。この方法を用いることにより、任意の PET 施設において NIRS データの同時取得が可能となる。本方法の検証のため、実験を行った。被検者に [O-15] 水を静注投与し、安静状態および認知機能試験遂行中の脳活動を PET および NIRS によって同時測定する。一度の検査において、6 回の繰り返し測定を行った。

(2) すでに公表されている複数のタウタンパク-PET 薬剤の化学形から、脳内への移行のしやすさ、脳内からの排出されやすさを、過去のさまざまな薬物の動物実験結果から推定した。さらに、アミロイド β -PET 薬剤の臨床データにおいて、健常者群と AD 患者群との間の識別のしやすさを表す指標 CUI(Clinical Usefulness Index) をタウタンパク PET 薬剤に適用し、複数の薬剤の評価を行った。

(3)AD 診断には、PET 画像、NIRS データ、MRI データなど複数のモダリティが利用されることとなる。そして、これらのデータを複数の異なる専門の研究者が解析することとなる。そこで、複数のモダリティを収納可能で、研究者が利用でき、多施設研究を可能とする新たなデータベースを Linux OS 上に構築した (MIRA, Molecular Imaging Repository and Analysis)。アクセス制限などセキュリティを考慮した設計とした。

4. 研究成果

(1) 図 3 に本開発システムで作成した PET と NIRS のフュージョン画像を示す。NIRS では脳表面の一部にとどまるが、PET 画像と NIRS データの位置が重なり合っており、良好に 2 つのモダリティの位置合わせができていることが明らかとなった。しかしながら、現在の検討課題においては、PET データと NIRS データとの相関性は見いだせなかった。今後、NIRS と PET データの違いをより詳細に検討する必要がある。本方法により、NIRS データを任意の PET カメラ・任意のトレーサーとの組み合わせで同時に収集できることが示され、今後の応用研究が期待される。

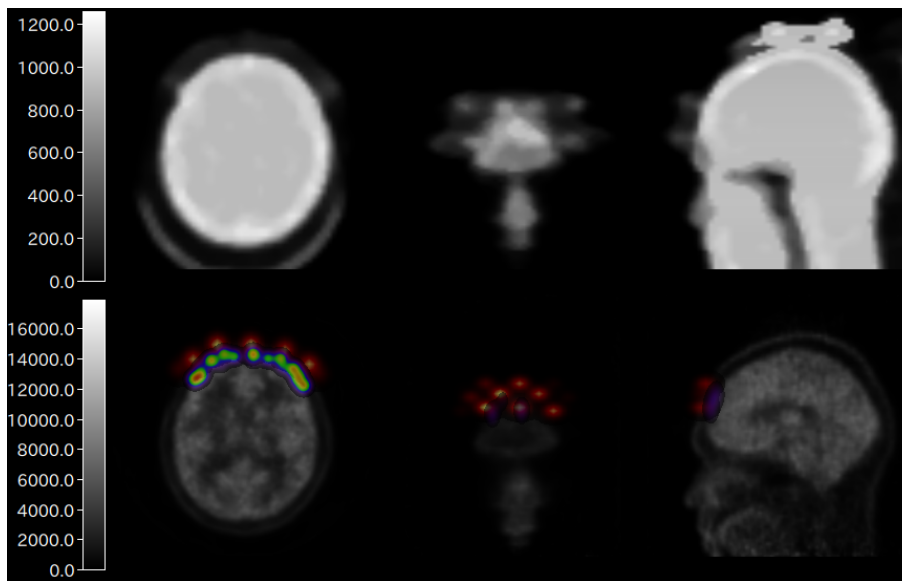


図 3. (1 段目)PET トランスミッションデータ,(2 段目)[O-15] 水-PET 画像に NIRS プローブ (hot metal) と脳表面に投影した NIRS プローブ (rainbow) とのフュージョン画像

(2) 図 4 には本研究で開発した方法により、生成したさまざまなタウタンパク PET 薬剤を投与した際の時間放射能曲線を示す。また、図 5 には、本開発手法で求めた複数のタウタンパク PET 薬剤の CUI 値を示す。右に行くほど、高い CUI 値となっており、すでに臨床応用されているタウタンパク PET 薬剤は比較的 CUI 値が高いことが示された。本手法を用いることにより、新規薬物開発に大きく寄与することが期待される。

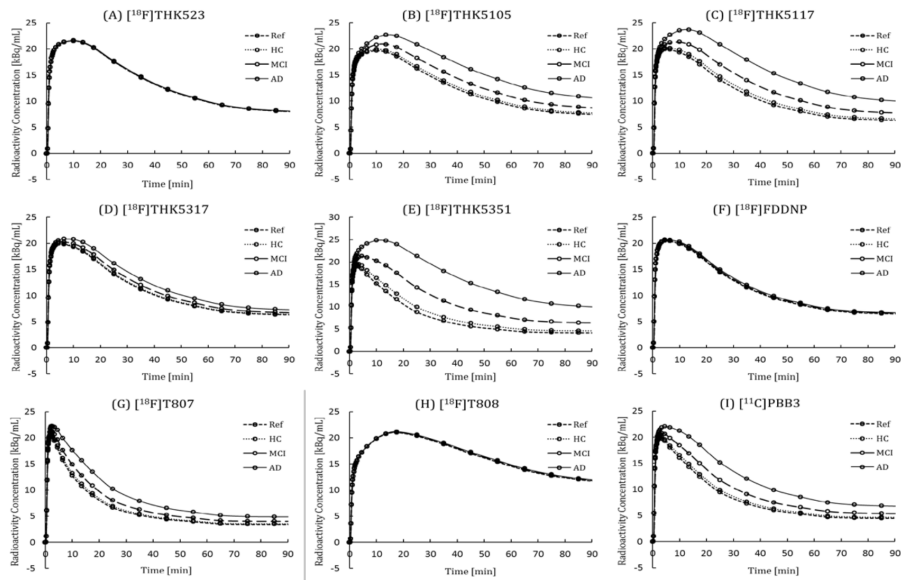


図 4. 本開発手法で生成したさまざまなタウタンパク PET 薬剤を投与した際の時間放射能曲線

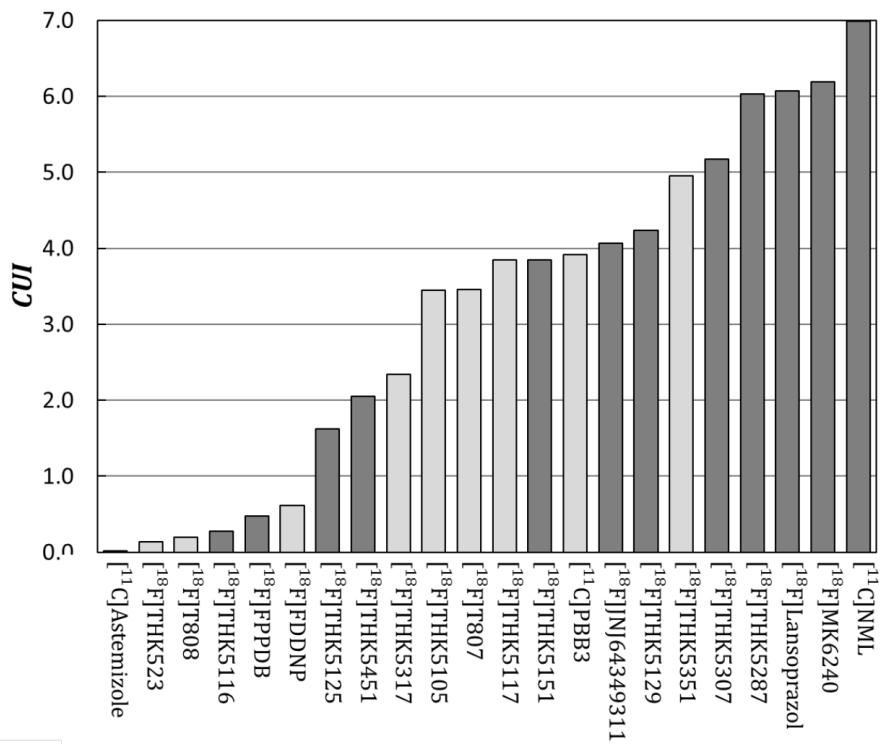


図 5. さまざまなタウタンパク PET 薬剤の CUI 値。薄い色のバーはすでに臨床応用されている薬剤である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nasir Fairuz Binti Mohd, Sendai, Japan, Kikuchi Asuka, Watanuki Shoichi, Miyake Masayasu, Tashiro Manabu, Watabe Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Registration of Positron Emission Tomography (PET) Image and Functional Near Infrared Spectroscopy (NIRS) Data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 9~19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17706/ijbbb.2019.9.1.9-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Rahman Mahabubur, Watabe Hiroshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Online molecular image repository and analysis system: A multicenter collaborative open-source infrastructure for molecular imaging research and application	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computers in Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 233~240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.combiomed.2018.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nai Ying-Hwey, Watabe Hiroshi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Evaluation of the Feasibility of Screening Tau Radiotracers Using an Amyloid Biomathematical Screening Methodology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computational and Mathematical Methods in Medicine	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/6287913	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nai Ying-Hwey, Watanuki Shoichi, Tashiro Manabu, Okamura Nobuyuki, Watabe Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Investigation of the quantitative accuracy of low-dose amyloid and tau PET imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 451~459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-018-0485-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nai Ying-Hwey, Ose Takayuki, Shidahara Miho, Watabe Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 137Cs transmission imaging and segmented attenuation corrections in a small animal PET scanner	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 321 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-017-0407-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shidahara Miho, Thomas Benjamin A., Okamura Nobuyuki, Ibaraki Masanobu, Matsubara Keisuke, Oyama Senri, Ishikawa Yoichi, Watanuki Shoichi, Iwata Ren, Furumoto Shozo, Tashiro Manabu, Yanai Kazuhiko, Gonda Kohsuke, Watabe Hiroshi	4. 巻 31
2. 論文標題 A comparison of five partial volume correction methods for Tau and Amyloid PET imaging with [18F]THK5351 and [11C]PIB	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 563 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-017-1185-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nai Ying-Hwey, Shidahara Miho, Seki Chie, Watabe Hiroshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Biomathematical screening of amyloid radiotracers with clinical usefulness index	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions	6. 最初と最後の頁 542 ~ 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2017.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Asuka, Nasir Fairuz Binti Mohammadi, Inami Akie, Mohsen Attayeb, Watanuki Shoichi, Miyake Masayasu, Takeda Kazuko, Koike Daigo, Ito Takayasu, Sasakawa Junpei, Matsuda Rin, Hiraoka Kotaro, Maurer Marcus, Yanai Kazuhiko, Watabe Hiroshi, Tashiro Manabu	4. 巻 33
2. 論文標題 Effects of levocetirizine and diphenhydramine on regional glucose metabolic changes and hemodynamic responses in the human prefrontal cortex during cognitive tasks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental	6. 最初と最後の頁 e2655 ~ e2655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hup.2655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fairuz Mohd Nasir、Hiroshi Watabe	4. 巻 4
2. 論文標題 Multimodal Functional Near-Infrared Spectroscopy in Monitoring Cerebral Haemodynamic: A Review Article	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Medicine and Biomedicine	6. 最初と最後の頁 47～52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.37231/ajmb.2020.4.1.330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fairuz Mohd Nasir、Hiroshi Watabe	4. 巻 4
2. 論文標題 Validation of the Image Registration Technique from Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS) Signal and Positron Emission Tomography (PET) Image	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Manag Radiological Human	6. 最初と最後の頁 63～69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35940/ijmh.10877.054920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rahman M, Watabe H, Shidahara M, Watanuki S, Tashiro M, Mori T, Ito S, Ohsaki Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Renal statistical map for positron emission tomography with [0-15] water	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Nucl Med Mol Imag	6. 最初と最後の頁 193-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Inomata Takato, Watanuki Shoichi, Odagiri Hayato, Nambu Takeyuki, Karakatsanis Nicolas A., Ito Hiroshi, Watabe Hiroshi, Tashiro Manabu, Shidahara Miho	4. 巻 33
2. 論文標題 A systematic performance evaluation of head motion correction techniques for 3 commercial PET scanners using a reproducible experimental acquisition protocol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 459～470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-019-01353-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Oyama Senri, Hosoi Ayumu, Ibaraki Masanobu, McGinnity Colm J., Matsubara Keisuke, Watanuki Shoichi, Watabe Hiroshi, Tashiro Manabu, Shidahara Miho	4. 巻 7
2. 論文標題 Error propagation analysis of seven partial volume correction algorithms for [18F]THK-5351 brain PET imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40658-020-00324-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Hiroshi Watabe
2. 発表標題 How to overcome PET drawbacks?
3. 学会等名 SNU-NIRS Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takato Inomata, Miho Shidahara, Shoichi Watanuki, Manabu Tashiro, Hiroshi Watabe
2. 発表標題 Proposal of an Evaluation-Method to Compare Head Motion Correction Systems among Clinical PET Scanners
3. 学会等名 日本医学放射線技術学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watabe, Hiroshi and Nai, Ying HWay and Shidahara, Miho
2. 発表標題 Automatic evaluation of Pharmacokinetics for Amyloid tracers
3. 学会等名 17th Annual Conference of The Egyptian Society of Nuclear Medicine Specialists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nasir, Fairuz Binti Mohd and Watabe, Hiroshi
2. 発表標題 Registration of Positron Emission Tomography (PET) Image and Functional near Infrared Spectroscopy (NIRS) Data
3. 学会等名 8th International Conference of Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Watabe
2. 発表標題 RI for PET imaging
3. 学会等名 RISE18 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部浩司
2. 発表標題 PETデータの動態解析
3. 学会等名 医療放射線技術研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部浩司
2. 発表標題 コンパートメントモデルを理解しよう
3. 学会等名 日本核医学学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Asuka Kikuchi
2. 発表標題 Effects of antihistamines on regional cerebral glucose metabolism and perfusion during cognitive tasks
3. 学会等名 AOCNMB2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahabubur Rahman
2. 発表標題 On-line MIRA (Molecular Image Repository and Analysis) for molecular imaging research.
3. 学会等名 AOCNMB2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部浩司
2. 発表標題 PETによる創薬の試み
3. 学会等名 第13回東北大学REDEEMシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Watabe
2. 発表標題 International Standards for Nuclear Medicine and Molecular Imaging
3. 学会等名 日本医学物理学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahabubur Rahman
2. 発表標題 Open Source Collaborative Infrastructure for International Multicenter Molecular Imaging Research
3. 学会等名 3rd International Conference on Medical Physics in Radiation Oncology and Imaging (ICMPRO1) - 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inomata, Takato and Shidahara, Miho and Watanuki, Shoichi and Tashiro, Manabu and Watabe, Hiroshi
2. 発表標題 Proposal of an Evaluation-Method to Compare Head Motion Correction Systems among Clinical PET Scanners
3. 学会等名 日本医学放射線技術学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oyama, S and Shidahara, M and Thomas, BA and Matsubara, K and Ibaraki, M and Watanuki, S and Watabe, H and Tashiro, M
2. 発表標題 Error propagation properties of 5 partial volume correction algorithms for [18F]THK5351 PET imaging
3. 学会等名 EANM (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Radiotracer Screening with CUI http://www.rim.cyric.tohoku.ac.jp/software/CUI-Software Radiotracer Screening with CUI http://www.rim.cyric.tohoku.ac.jp/software/CUI-Software/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田代 学 (TASHIRO MANABU) (00333477)	東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授 (11301)	
研究分担者	志田原 美保 (古本美保) (SHIDAHRA MIHO) (20443070)	東北大学・工学研究科・講師 (11301)	
研究分担者	茨木 正信 (IBARAKI MASANOBU) (40360359)	秋田県立循環器・脳脊髄センター(研究所)・放射線医学研究部・主任研究員 (81404)	
研究分担者	松原 佳亮 (MATSUBARA KEISUKE) (40588430)	秋田県立循環器・脳脊髄センター(研究所)・放射線医学研究部・研究員 (81404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関